

Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu:

Mitomycin Accord, 10/20 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji lub do pęcherza moczowego

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Mitomycin Accord przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Zaawansowany rak piersi z przerzutami

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w Europie. Szacuje się, że w roku 2000 było 350 tys. nowych przypadków raka piersi w Europie, a liczbę zgonów z powodu tej choroby oszacowano na 130 tys. Rak piersi stanowi 26,5% wszystkich nowych przypadków raka wśród kobiet w Europie i 17,5% zgonów z przyczyn nowotworowych. Regiony o najwyższej zachorowalności to Europa Zachodnia i Północna, natomiast Europa Południowa i Wschodnia mają niższe współczynniki zachorowalności. Ryzyko zachorowania na raka piersi w Europie Zachodniej jest o 60% większe niż w Europie Wschodniej. Najwyższe wskaźniki śmiertelności również obserwowano w Europie Północnej i Zachodniej. Szacunkowe dane dla poszczególnych krajów dotyczące roku 2000 pokazują najwyższe współczynniki zachorowalności w Holandii (91,6/105), Danii (86,2/105), Francji (83,2/105), Belgii (82,2/105) i Szwecji (81,0/105). Najniższe wskaźniki w Europie obserwuje się w Macedonii (38,7/105), na Litwie (39,8/105), Białorusi (39,8/105), Łotwie (42,2/105) oraz w Estonii (45,4/105).

Zaawansowany rak żołądka z przerzutami

Rak żołądka stanowi drugą najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów na całym świecie, jednakże wskaźniki zachorowalności i śmiertelności różnią się znacząco w poszczególnych krajach. Japonia i Chiny mają najwyższe współczynniki zachorowalności na raka żołądka, wynoszące odpowiednio 80-115 przypadków raka na 100 tys. i 32-59 na 100 tys. populacji, podczas gdy w innych krajach azjatyckich, takich jak Indie, Bangladesz, i Tajlandia, wskaźniki zachorowalności są znacznie niższe (odpowiednio 10,6, 1,3, i 7,1 na 100 tys. populacji). Również w Europie, wskaźniki zachorowalności i śmiertelności różnią się w poszczególnych krajach: Portugalia ma najwyższe współczynniki zachorowalności (33,2/100 tys.), podczas gdy inne kraje w Europie Zachodniej mają współczynnik wynoszący 19,4/100 tys. populacji. W Holandii choroba ta stanowi piątą najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów, przy współczynniku zachorowalności 14,6/100 tys. W Afryce rak żołądka jest rzadki, a współczynniki zachorowalności wynoszą 6,9/100 tys. w Afryce Północnej, 12,9/100 tys. w Afryce Wschodniej, 11,9/100 tys. w Afryce Południowej i 7,0/100 tys. w Afryce Zachodniej.

Rak pęcherza moczowego

W roku 2006 zdiagnozowano 104 400 przypadków zachorowania na raka pęcherza moczowego wśród których 82 800 przypadków zdiagnozowano u mężczyzn a 21 600 przypadków u kobiet. Stanowi to 6,6 % wszystkich nowotworów u mężczyzn i 2,1 % nowotworów występujących u kobiet; szacowany stosunek kobiety: mężczyźni wynosi 3,8:1. W przypadku mężczyzn 4,1 % przypadków choroby zakończyło się zgonem, u kobiet odsetek ten wyniósł 1,8%. Rak pęcherza moczowego jest siódmym w kolejności częstości występowania nowotworem na świecie, stanowiącym 3,2% wszystkich nowotworów. Najwyższy współczynnik występowania choroby u obu płci obserwujemy w Europie, Ameryce Północnej i Australii. Dane szacunkowe dla poszczególnych krajów za rok 2000 pokazują najwyższy wskaźnik śmiertelności u mężczyzn w Danii, Hiszpanii, Malcie, Węgrzech i w Polsce. Najniższy wskaźnik dla mężczyzn obserwowano w Finlandii, byłych krajach Jugosławii, Ukrainie, Irlandii i Szwecji.

W przypadku kobiet najwyższy wskaźnik śmiertelności odnotowano w Danii, Wielkiej Brytanii, Islandii, Norwegii i Luksemburgu, zaś najniższy w Ukrainie, Białorusi, byłych państwach Jugosławii, Litwie i Mołdawii.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów na świecie, przy 1,35 miliona nowych przypadków diagnozowanych każdego roku. Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi 85% wszystkich przypadków raka płuca. Szacuje się, że rak płuca stanowi średnio 20% wszystkich zgonów z powodu nowotworów. Prawie połowa przypadków raka płuca występuje w krajach rozwijających się, z przewagą występowania u mężczyzn (globalnie, 36 na 100 tysięcy mężczyzn, w porównaniu z 12 na 100 tysięcy kobiet). W Europie rak płuca stanowi wiodącą przyczynę zgonów związanych z nowotworami. W 2000 roku było około 375 tysięcy przypadków raka płuca. Średni szacowany współczynnik zachorowalności standaryzowany względem wieku wynosi 72 dla mężczyzn i 22 dla kobiet na 100 tys. populacji w całej Unii Europejskiej.

Zaawansowany rak trzustki

Śmiertelność z powodu raka trzustki wzrastała w krajach o wysokich dochodach między latami 50 i 80 ubiegłego stulecia, a następnie spadła, zwłaszcza u mężczyzn. W 2007 roku najwyższe współczynniki umieralności z powodu raka trzustki były w krajach bałtyckich i niektórych krajach Europy Środkowej, Wschodniej i Północnej, natomiast najniższe odnotowano w Ameryce Łacińskiej i Hong Kongu. Japonia, USA, Rosja i Unia Europejska (UE), a także największe kraje UE miały wskaźniki w granicach 7-9/100 tys. mężczyzn i 5-6/100 tys. kobiet. W pierwszych latach po 2000 r. wskaźniki były stabilne w wielu krajach europejskich oraz w USA, Japonii i Australii. W krajach skandynawskich i Wielkiej Brytanii, gdzie obserwowano obniżenie wskaźników między latami 80 i 90 ubiegłego wieku, śmiertelność z powodu raka trzustki wykazywała tendencję wzrostową w ciągu ostatnich lat kalendarzowych. Pewne utrzymujące się wzrosty nadal obserwowano u mężczyzn w kilku krajach Europy Południowej, Środkowej i Wschodniej, jak również w całej UE, a także u kobiet z krajów europejskich i azjatyckich.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Mitomycyna jest lekiem stosowanym w leczeniu nowotworów, tj. lekiem, który zapobiega lub znacznie opóźnia podział aktywnych komórek poprzez oddziaływanie na ich metabolizm w różny sposób. Zastosowanie terapeutyczne produktów leczniczych używanych w leczeniu nowotworów opiera się na fakcie, że komórki rakowe różnią się od prawidłowych komórek organizmu tym, że szybkość podziału komórkowego zwiększa się wskutek braku kontroli ich wzrostu. Mitomycyna jest stosowana w leczeniu nowotworów w celu złagodzenia objawów (paliatywne leczenie przeciwnowotworowe).

Podawanie dożylnie

W przypadku podawania dożylnego, lek stosuje się w monochemioterapii (leczenie tylko jedną substancją czynną) lub w skojarzonej chemoterapii cytostatycznej (leczenie przy użyciu kilku substancji czynnych). Mitomycyna jest skuteczna w przypadku następujących nowotworów:

- zaawansowany rak żołądka z przerzutami,
- zaawansowany i(lub) przerzutowy rak piersi,
- rak dróg oddechowych (niedrobnokomórkowy rak płuc),
- zaawansowany rak trzustki.

Podawanie do pęcherza moczowego

Mitomycynę podaje się bezpośrednio do pęcherza moczowego w celu zapobiegania nawrotom powierzchownego raka pęcherza moczowego u pacjentów po resekcji przezcewkowej.

VI.2.3 **Niewiadome związane z korzyściami leczenia**

Bezpieczeństwo i skuteczność mitomycyny u dzieci w wieku od 0 do 17 lat nie zostały ustalone. Nie ma wystarczających danych z badań klinicznych dotyczących stosowania mitomycyny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

VI.2.4 **Podsumowanie informacji dotyczących z bezpieczeństwa**

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Zespoły mielodysplastyczne (MDS) to schorzenia, które pojawiają się, gdy komórki krwiotwórcze szpiku kostnego zostają uszkodzone w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnowotworowych (mających na celu zapobieganie, hamowanie lub powstrzymanie rozwoju nowotworu).	Występowanie zespołów mielodysplastycznych zgłaszano u pacjentów leczonych równocześnie innymi środkami przeciwnowotworowymi.	Tak. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje inne leki przeciwnowotworowe.
Ostra białaczka (nowotwór krwi powodujący wytwarzanie zbyt dużej liczby krwinek białych i wpływający na szpik kostny) i ostra białaczka szpikowa (choroba, w której we krwi i szpiku kostnym znajduje się zbyt dużo niedojrzałych komórek tworzących krew), w przypadku jednoczesnego podawania innych leków przeciwnowotworowych (mających na celu zapobieganie, hamowanie lub powstrzymanie rozwoju nowotworu).	Występowanie ostrej białaczki (w niektórych przypadkach po fazie przedbiałczkowej) odnotowano u pacjentów leczonych równocześnie innymi środkami przeciwnowotworowymi.	Tak. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje inne leki przeciwnowotworowe.
W przypadku podania do pęcherza moczowego: perforacja ściany pęcherza moczowego i/lub martwica (śmierć większości lub wszystkich komórek organu lub tkanki wskutek choroby, uszkodzenia lub niedokrwienia)	Bardzo rzadko występowało ciężkie zapalenie pęcherza wskutek częściowej martwicy tkanki ściany pęcherza	Tak Nie należy podawać mitomycyny do pęcherza moczowego jeśli u pacjenta występuje perforacja ściany pęcherza. Należy powiedzieć lekarzowi jeśli po podaniu do pęcherza u pacjenta wystąpiły jakiegokolwiek objawy.
Toksyczny wpływ na serce, w tym niewydolność serca	U pacjentów rzadko może wystąpić utrata funkcji serca (niewydolność serca) po wcześniejszej terapii innymi lekami przeciwnowotworowymi (antracykliny).	Tak. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dodatkowe stosowanie innych rodzajów terapii (w szczególności innych leków przeciwnowotworowych), które mają również szkodliwy wpływ na pacjenta, może

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
		spowodować nasilenie działań niepożądanych mitomycyny.
Ciężkie reakcje nadwrażliwości (niepożądane reakcje spowodowane przez prawidłowy system odpornościowy), w tym wstrząs anafilaktyczny (ciężka, czasami śmiertelna reakcja na substancję, na którą dana osoba jest szczególnie nadwrażliwa) i reakcje anafilaktoidalne (rodzaj reakcji alergicznej, w której układ odpornościowy reaguje na nieszkodliwe substancje obecne w środowisku)	Bardzo rzadko u pacjentów mogą występować ciężkie reakcje alergiczne (objawy mogą obejmować omdlenia, wysypkę skórą lub pokrzywkę, świąd, obrzęk warg, twarzy i dróg oddechowych z trudnościami w oddychaniu, utratę przytomności).	Tak. Nie wolno stosować mitomycyny, jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na mitomycynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku. Jeśli pacjent zaobserwuje wystąpienie jakiegokolwiek ciężkiej reakcji należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
Reakcje związane z podaniem (działania niepożądane związane z podaniem)	W trakcie dożylnego podawania leku może dojść do wycieku płynu w okolicy miejsca wstrzyknięcia (wynaczynienie); może to prowadzić do wystąpienia wrzodów, a także zakażenia głębszych warstw skóry.	Tak. W trakcie podawania leku należy zachować szczególną ostrożność. Pacjent otrzymuje lek pod nadzorem personelu medycznego, który ma doświadczenie w tej konkretnej dziedzinie medycyny, aby zminimalizować niepożądane skutki uboczne w miejscu wstrzyknięcia.
Toksyczny wpływ na szpik kostny	U pacjentów, u których stwierdzono zahamowanie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania mitomycyny; stan ten może ulec zaostreniu (zwłaszcza u osób w podeszłym wieku); w związku z zahamowaniem czynności szpiku kostnego zaostreniu mogą ulec również obecne zakażenia (w tym ospa wietrzna) włącznie ze skutkiem śmiertelnym	Tak. Nie należy stosować mitomycyny u pacjentów, u których wystąpi znaczne obniżenie liczby wszystkich komórek krwi (krwinek czerwonych, białych, a także płytek krwi [pancytopenia]), spadek liczby tylko białych krwinek (leukopenia) lub płytek krwi (trombocytopenia), skłonność do krwawień (skaza krwotoczna) lub ostre zakażenia (choroby spowodowane przez patogeny) Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach dostępnych bez recepty lub jeśli pacjent jest w trakcie innego leczenia (np. radioterapii).
Toksyczny wpływ na płuca (działania niepożądane związane z płucami)	Podczas stosowania mitomycyny mogą wystąpić ciężkie choroby płuc z objawami takimi jak	Tak. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	duszność, suchy kaszel i trzeszczenia wdechowe (śródmiażdżowe zapalenie płuc). Jeśli pacjent zauważy występowanie któregokolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi ponieważ podawanie mitomycyny należy przerwać.	niepożądanych należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyka	Co wiadomo
Toksyczny wpływ na wątrobę	U pacjentów rzadko mogą wystąpić choroby wątroby (zaburzenia czynności wątroby), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz) oraz niedrożność małych żył w wątrobie (choroba zarostowa żył wątrobowych [veno-occlusive disease- VOD]) co prowadzi do zatrzymania płynów, zwiększenia wielkości wątroby i podwyższenia poziomu bilirubiny we krwi.
Ciężkie zakażenia, w tym zakażenia zagrażające życiu i posocznica (potencjalnie zagrażające życiu powikłanie zakażenia)	Bardzo często u pacjentów może występować zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia), co zwiększa ryzyko zakażeń. Rzadko (mogą wystąpić u 1 na 1000 osób) u pacjentów mogą wystąpić zagrażające życiu zakażenia i zakażenie krwi (posocznica).
Toksyczny wpływ na nerki (działania niepożądane związane z nerkami)	Często u pacjentów mogą wystąpić zaburzenia nerek (zaburzenia czynności nerek, nefrotoksyczność, glomerulopatie, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi) - nerki mogą być niezdolne do funkcjonowania.
Nowotwory wtórne (możliwość powodowania nowotworów wtórnych)	Występowanie ostrej białaczki (w niektórych przypadkach po fazie przedbiałczkowej) oraz zespołów mielodysplastycznych opisywano u pacjentów leczonych mitomycyną w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, podawanym w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.
Działanie teratogenne	Mitomycyna może zaburzać rozwój zarodka/płod. Mitomycyna nie powinna być stosowana w okresie ciąży.
Toksyczny wpływ na gonady/rozrodczość	Szczególną ostrożność należy zachować podczas stosowania mitomycyny w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań u pacjentek w wieku rozrodczym, ponieważ mitomycyna może wpływać na możliwość posiadania dzieci w przyszłości.

Ważne brakujące informacje

Ryzyka	Co wiadomo
Stosowanie u osób w podeszłym wieku (> 65 lat)	Nie ma wystarczających danych z badań klinicznych dotyczących stosowania mitomycyny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. W trakcie podawanie mitomycyny pacjentom w podeszłym wieku lub dzieciom należy stosować ze szczególną ostrożnością ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych.
Stosowanie u dzieci	Nie zaleca się stosowania mitomycyny u dzieci i młodzieży.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która szczegółowo informuje lekarzy, farmaceutów oraz inne osoby wykonujące zawód medyczny jak stosować lek oraz o zagrożeniach i zaleceniach mających na celu ich minimalizację. Skrócona wersja ChPL w języku niefachowym jest dostępna w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki przedstawione w tym dokumencie noszą nazwę rutynowych środków zmniejszających ryzyko.

Nie ma dodatkowych działań minimalizujących ryzyko dla tego leku.

VI.2.6 Przewidywany plan nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
2.0	16.02.2015	<p>Zaktualizowano następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa</p> <p><u>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Zahamowanie czynności szpiku kostnego <p>Dodano następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa</p> <p><u>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Zespół mielodysplastyczny (MDS),- Ostra białaczka i ostra białaczka szpikowa w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnowotworowych,- W przypadku podania do pęcherza: perforacja ściany pęcherza i/ lub martwica,- Toksyczny wpływ na serce, w tym niewydolność serca,- Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym wstrząs anafilaktyczny i reakcje anafilaktoidalne. <p><u>Ważne potencjalne ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Toksyczny wpływ na wątrobę- Ciężkie zakażenia, w tym zakażenia zagrażające życiu i posocznica <p><u>Brakujące informacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Stosowanie u osób w podeszłym wieku (> 65 lat)	<p>Dokument RMP został zaktualizowany zgodnie z uwagami ze Wstępnego Raportu Oceniającego z dnia 70 procedury.</p>